

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004 年10 月14 日 (14.10.2004)

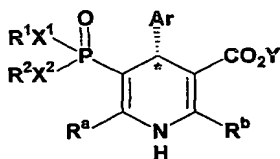
PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/087172 A1

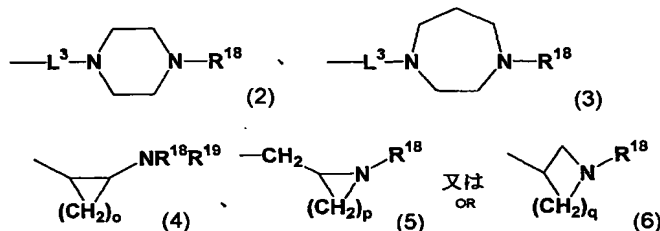
- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 31/68, A61P 9/04, 9/06, 9/10, 13/12, 7/10, 25/103
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/004432
- (22) 国際出願日: 2004 年3 月29 日 (29.03.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2003-090916 2003 年3 月28 日 (28.03.2003) JP  
特願 2003-393893  
2003 年11 月25 日 (25.11.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日産化学工業株式会社 (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒1010054 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 増田 幸則 (MA-SUDA, Yukinori) [JP/JP]; 〒1010054 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1 日産化学工業株式会社内 Tokyo (JP). 古川 泰司 (FURUKAWA, Taiji) [JP/JP]; 〒3380832 埼玉県さいたま市桜区西堀4丁目11の7の628 Saitama (JP).
- (74) 代理人: 萠 経夫, 外 (HANABUSA, Tsuneo et al.); 〒1010062 東京都千代田区神田駿河台3丁目2番地新御茶ノ水アーバントリニティ 萠特許事務所内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: T-TYPE CALCIUM CHANNEL BLOCKERS

(54) 発明の名称: T型カルシウムチャネル阻害剤



(1)



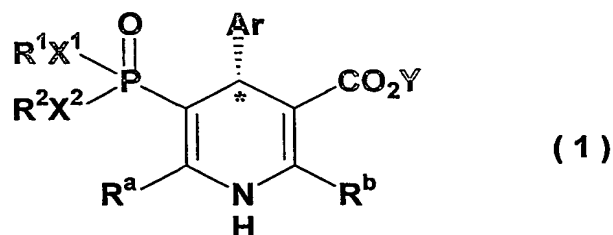
(57) Abstract: T-Type calcium channel blockers consisting of optically active 1,4-dihydropyridines represented by the general formula (1), pharmaceutically acceptable salts thereof, or solvates of both: (1) wherein R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are each independently C<sub>1-6</sub> alkyl, or R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are united to form -CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>-, -CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>-CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>-, -CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>-CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>-CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>-, or the like; X<sup>1</sup> and X<sup>2</sup> are each independently O or NR<sup>13</sup>; Ar is optionally substituted phenyl or the like; R<sup>a</sup> and R<sup>b</sup> are each independently C<sub>1-6</sub> alkyl, -L<sup>2</sup>-NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, CH<sub>2</sub>O-L<sup>2</sup>-NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, CN, -L<sup>2</sup>-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NR<sup>16</sup>, NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, or the like; Y is C<sub>1-20</sub> alkyl, -L<sup>3</sup>-NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, (2) (3) (4) (5) or (6) and \* represents R-configuration.

(続葉有)

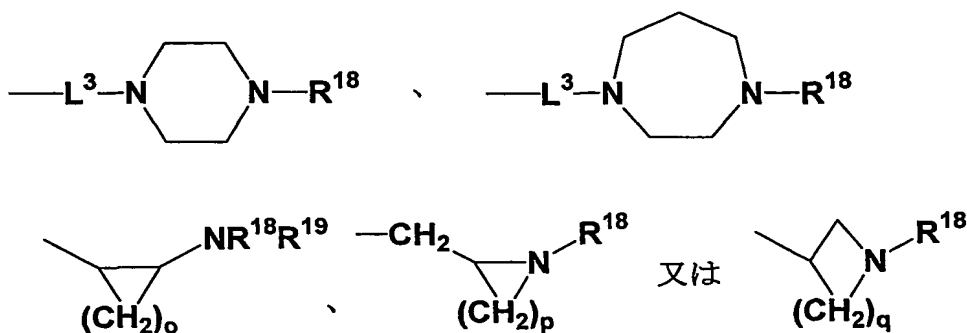
(57) 要約:

T型カルシウムチャネル阻害剤を提供する。

具体的には、式(1)



[式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は、それぞれ独立して、 $C_{1-6}$  アルキル基又は、 $R^1$  及び  $R^2$  が一緒になって  $-CR^5R^6-CR^7R^8-$ 、 $-CR^5R^6-CR^7R^8-CR^9R^{10}-$  若しくは  $-CR^5R^6-CR^7R^8-CR^9R^{10}-CR^{11}R^{12}-$  等を意味し、 $X^1$  及び  $X^2$  は、それぞれ独立して、O又は $NR^{18}$ を意味し、Arは、置換されてもよいフェニル基等を意味し、 $R^a$  及び  $R^b$  は、それぞれ独立して、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $-L^2-NR^{16}R^{17}$ 、 $CH_2O-L^2-NR^{16}R^{17}$ 、CN、 $-L^2-N(CH_2CH_2)_2NR^{16}$  又は  $NR^{16}R^{17}$  等を意味し、Yは、 $C_{1-20}$  アルキル基、 $-L^3-NR^{18}R^{19}$ 、



を意味し、\*は、Rの絶対配置を意味する。]で表される光学活性1,4-ジヒドロピリジン化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤である。

## 明 細 書

## T型カルシウムチャネル阻害剤

## 技術分野

本発明は、ジヒドロピリジン環4位の絶対配置がR配置の光学活性ジヒドロピリジン-5-ホスホネート誘導体であるT型カルシウムチャネル阻害剤に関するものであり、又、T型カルシウムチャネル阻害剤が有効な疾患の治療薬又は予防薬に関するものである。

## 背景技術

ジヒドロピリジン-5-ホスホネート誘導体（ラセミ体）は、経口抗高血圧作用を示し、狭心症、脳血管障害、高血圧症などの循環器系疾患の改善に有効であることが知られている（例えば、特許文献1～7参照。）。

上記の効果は、主にL型カルシウムチャネル阻害作用に基づく血管拡張作用によるものであり、他の数多くの1,4-ジヒドロピリジン誘導体をはじめとするL型カルシウム拮抗薬と同様である。

近年、ジヒドロピリジン-5-ホスホネート誘導体の代表的な化合物であるエホニジピン（ラセミ体）は、L型カルシウムチャネル阻害作用の他に、T型カルシウムチャネル阻害作用をも併せ持つことが発見された（例えば、非特許文献1参照。）。

T型カルシウムチャネルの活性化は、心肥大（例えば、非特許文献2参照。）、心不全（例えば、非特許文献2参照。）、心筋症（例えば、非特許文献3参照。）、心房細動をはじめとする頻脈性不整脈（例えば、非特許文献4参照。）、動脈硬化（例えば、非特許文献5参照。）、腎炎・腎症をはじめとする腎障害（例えば、非特許文献6参照。）、腎不全（例えば、非特許文献6参照。）、炎症および浮腫（例えば、非特許文献7参照。）、高アルドステロン血症（例えば、非特許文献8参照。）、神経因性疼痛（例えば、非特許文献9参照。）、てんかん（例えば、非特許文献10参照。）の発症に関与すると報告されており、従って、T型カルシウムチャネル

阻害剤は、これらの疾患の治療又は予防に有効と考えられる。

特許文献 1 : 特開昭 6 1 - 3 0 5 9 1 号公報

特許文献 2 : 特開昭 6 0 - 6 9 0 8 9 号公報

特許文献 3 : 特開平 0 1 - 2 7 5 5 9 1 号公報

特許文献 4 : 特開昭 6 1 - 6 3 6 8 8 号公報

特許文献 5 : 特開昭 6 3 - 2 3 3 9 9 2 号公報

特許文献 6 : 特開昭 6 2 - 1 6 9 7 9 5 号公報

特許文献 7 : 特開昭 6 2 - 1 6 9 7 9 6 号公報

非特許文献 1 : Masumiya H et al. : Eur J Pharmacol 335, p. 15-21 (1997)

非特許文献 2 : Mulder P et al. : J Am Coll Cardiol 29, p. 416-421 (1997)

非特許文献 3 : Villame J et al. : Cardiovasc Drugs Ther 15, p. 41-48 (2001)

非特許文献 4 : Fareh S et al. : Circulation 100, p. 2191-2197 (1999)

非特許文献 5 : Noll G and Luscher TF: Cardiology 89, p. 10-15 (1998)

非特許文献 6 : Baylis C et al. : Am J Kidney Dis 38 p. 1292-1297 (2001)

非特許文献 7 : Bilici D et al. : Pharmacol Res 44, p. 527-531 (2001)

非特許文献 8 : Lenglet S et al. : Endocrinology 143, p. 1748-60 (2002)

非特許文献 9 : McCallum JB et al. : Anesthesiology 98, p. 209-216 (2003)

非特許文献 10 : Porcello DM et al. : J Neurophysiol 89, p. 177-185 (2003)

しかし、エホニジピン（ラセミ体）をはじめとするジヒドロピリジン-5-ホスホネート誘導体（ラセミ体）は、上記の疾患を治療する上で、L型カルシウムチャネル阻害作用に基づく強い血管拡張作用や心機能への影響が治療する際の阻害要因となる可能性があり、又、血管拡張作用に基づく頭痛、ほてり、めまい、浮腫等の発生など、生活の質（Quality of Life）の低下を招く可能性があることが危惧される。

以上のことより、上記疾患の治療薬として、L型カルシウムチャネル阻害作用が弱いか又は殆どL型カルシウムチャネル阻害作用を示さない、T型カルシウムチャネル阻害剤を見いだすことができれば、非常に有用であると考えられる。

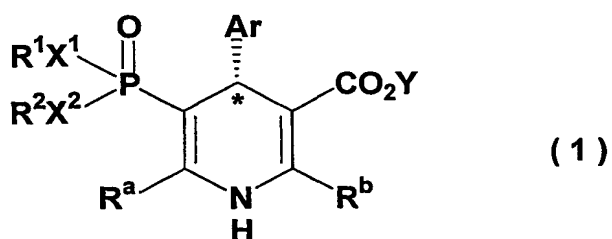
本発明者らは、上記の課題を解決するために鋭意検討した結果、ジヒドロピリ

ジン環 4 位の絶対配置が R 配置の光学活性ジヒドロピリジン-5-ホスホネート誘導体が、弱いか又は殆ど L 型カルシウムチャネル阻害作用を示さず、T 型カルシウムチャネルに選択的な阻害作用を示すことを見だし、本発明を完成させた。

#### 発明の開示

即ち、本発明は、

1. T 型カルシウムチャネル阻害剤であって、式 (1)



[式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は、それぞれ独立して、 $C_{1-6}$  アルキル基 {該  $C_{1-6}$  アルキル基は、フェニル基 (該フェニル基は、 $C_{1-6}$  アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)、 $C_{2-6}$  アルケニル基又は  $C_{2-6}$  アルキニル基 (該  $C_{2-6}$  アルケニル基及び  $C_{2-6}$  アルキニル基は、フェニル基 (該フェニル基は、 $C_{1-6}$  アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。) で置換されていてもよい。) で置換されていてもよい。} 若しくは  $-L^1-NR^3R^4$  { $R^3$  及び  $R^4$  は、それぞれ独立して、 $C_{1-6}$  アルキル基 (該  $C_{1-6}$  アルキル基は、フェニル基 (該フェニル基は、 $C_{1-6}$  アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。) で置換されていてもよい。) 又はフェニル基 (該フェニル基は、 $C_{1-6}$  アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。) を意味し、 $L^1$  は、 $C_{2-6}$  アルキレン基 (該  $C_{2-6}$  アルキレン基は、 $C_{1-3}$  アルキル基又はフェニル基 (該フェニル基は、ハロゲン原子、 $C_{1-3}$  アルキル基又は  $C_{1-3}$  アルコキシ基によって任意に置換されてもよい。) によって任意に置換されていてもよい。) を意味する。} を意味するか又は、 $R^1$  及び  $R^2$  が一緒になって  $-CR^5R^6-CR^7R^8-$ 、 $-CR^5R^6-CR^7R^8-CR^9R^{10}-$  若しくは  $-CR^5R^6-CR^7R^8-CR^9R^{10}-CR^{11}R^{12}-$  ( $R^5$  な

いし $R^{12}$ は、それぞれ独立して、水素原子若しくは $C_{1-6}$ アルキル基を意味するか又は何れか2つが一緒になって置換している炭素原子と共に5、6又は7員環を形成してもよい。)を意味し、

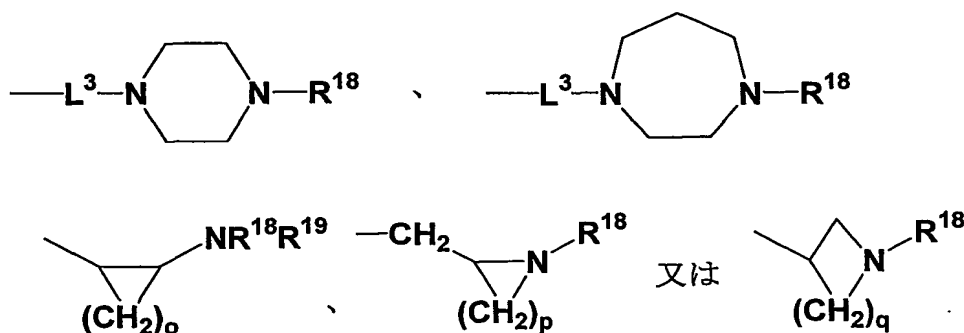
$X^1$ 及び $X^2$ は、それぞれ独立して、O又は $NR^{13}$  ( $R^{13}$ は、水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)を意味し、

Arは、フェニル基、ピリジル基、フリル基又は2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル基 {該フェニル基、ピリジル基、フリル基及び2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル基は、 $NO_2$ 、 $CF_3$ 、Br、Cl、F、R ( $R$ は、 $C_{1-20}$ アルキル基を意味する。)、OH、 $OR^{14}$  ( $R^{14}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)、 $OCHF_2$ 、 $COOR^{14}$ 、 $NH_2$ 、 $NHR^{14}$ 、 $NR^{14}R^{15}$  ( $R^{15}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)、 $CONH_2$ 、 $CONHR^{14}$ 、 $CONR^{14}R^{15}$ 、 $COSR^{14}$ 、 $SR^{14}$ 、 $S(O)R^{14}$ 、 $S(O)_2R^{14}$ 、 $SO_3H$ 、 $SO_3R^{14}$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $SO_2NHR^{14}$ 、 $SO_2NR^{14}R^{15}$ 、CN及びフェニルオキシ基の中から選択された1個又は2個の置換基によって任意に置換されてもよい。}を意味し、

$R^a$ 及び $R^b$ は、それぞれ独立して、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $-L^2-NR^{16}R^{17}$  ( $R^{16}$ 及び $R^{17}$ は、それぞれ独立して、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基 (該 $C_{1-6}$ アルキル基は、フェニル基 (該フェニル基は、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)で置換されていてもよい。)又はフェニル基 (該フェニル基は、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)を意味し、 $L^2$ は、 $C_{2-6}$ アルキレン基 (該 $C_{2-6}$ アルキレン基は、 $C_{1-3}$ アルキル基又はフェニル基 (該フェニル基は、ハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキル基又は $C_{1-3}$ アルコキシ基によって任意に置換されてもよい。)によって任意に置換されていてもよい。)を意味する。)、 $CH_2O-L^2-NR^{16}R^{17}$ 、 $Ar^1$  ( $Ar^1$ は、フェニル基 (該フェニル基は、ハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキル基又は $C_{1-3}$ アルコキシ基によって任意に置換されてもよい。)を意味する。)、 $CH=CHAr^1$ 、 $CH_2CH(OH)Ar^1$ 、CHO、CN、 $CH_2OH$ 、 $CH_2OR^{16}$ 、 $-L^2-N(CH_2CH_2)_2NR^{16}$ 又は $NR^{16}R^{17}$ を意味し、

Yは、 $C_{1-20}$ アルキル基 {該 $C_{1-20}$ アルキル基は、フェニル基 (該フェニル基は、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)、 $C_{2-6}$

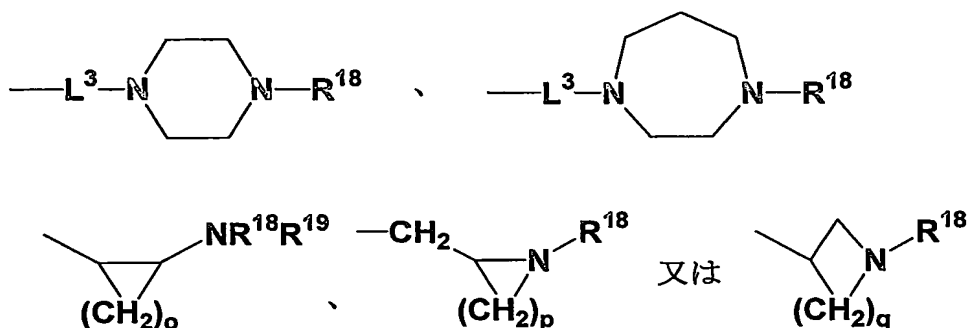
アルケニル基又は $C_{2-6}$ アルキニル基（該 $C_{2-6}$ アルケニル基及び $C_{2-6}$ アルキニル基は、フェニル基（該フェニル基は、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）、 $-L^3-NR^{18}R^{19}$ （ $R^{18}$ 及び $R^{19}$ は、それぞれ独立して、 $C_{1-6}$ アルキル基（該 $C_{1-6}$ アルキル基は、フェニル基（該フェニル基は、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）又はフェニル基（該フェニル基は、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。）を意味し、 $L^3$ は、 $C_{2-6}$ アルキレン基（該 $C_{2-6}$ アルキレン基は、 $C_{1-3}$ アルキル基又はフェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキル基又は $C_{1-3}$ アルコキシ基によって任意に置換されてもよい。）によって任意に置換されていてもよい。）を意味する。）、



（式中、 $o$ 及び $p$ は、それぞれ独立して3又は4を意味し、 $q$ は、1、2又は3を意味する。）を意味し、\*は、 $R$ の絶対配置を意味する。] で表される光学活性1, 4-ジヒドロピリジン化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤、

2.  $Y$ が $-L^3-NR^{18}R^{19}$ （ $R^{18}$ 及び $R^{19}$ は、それぞれ独立して、 $C_{1-6}$ アルキル基（該 $C_{1-6}$ アルキル基は、フェニル基（該フェニル基は、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）又はフェニル基（該フェニル基は、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。）を意味し、 $L^3$ は、 $C_{2-6}$ アルキレン基（該 $C_{2-6}$ アルキレン基は、 $C_{1-3}$ アルキル基又はフェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、 $C_{1-3}$

アルキル基又は $C_{1-3}$ アルコキシ基によって任意に置換されてもよい。)によって任意に置換されていてもよい。)を意味する。}、



(式中、 $o$ 及び $p$ は、それぞれ独立して3又は4を意味し、 $q$ は、1、2又は3を意味する。)であり、 $R^a$ が $C_{1-6}$ アルキル基である1.に記載の光学活性1,4-ジヒドロピリジン化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤、

3.  $R^b$ が $C_{1-6}$ アルキル基、CN又は $\text{NH}_2$ である2.に記載の光学活性1,4-ジヒドロピリジン化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤、

4.  $Y$ が、 $C_{1-20}$ アルキル基{該 $C_{1-20}$ アルキル基は、フェニル基(該フェニル基は、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)、 $C_{2-6}$ アルケニル基又は $C_{2-6}$ アルキニル基(該 $C_{2-6}$ アルケニル基及び $C_{2-6}$ アルキニル基は、フェニル基(該フェニル基は、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)で置換されていてもよい。)で置換されていてもよい。}であり、 $R^b$ が、 $\text{---L}^2\text{---NR}^{16}\text{R}^{17}$ { $R^{16}$ 及び $R^{17}$ は、それぞれ独立して、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基(該 $C_{1-6}$ アルキル基は、フェニル基(該フェニル基は、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)で置換されていてもよい。)又はフェニル基(該フェニル基は、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)を意味し、 $L^2$ は、 $C_{2-6}$ アルキレン基(該 $C_{2-6}$ アルキレン基は、 $C_{1-3}$ アルキル基又はフェニル基(該フェニル基は、ハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキル基又は $C_{1-3}$ アルコキシ基によって任意に置換され

てもよい。)によって任意に置換されていてもよい。)を意味する。}、 $\text{CH}_2\text{O}-\text{L}^2-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$  又は  $-\text{L}^2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NR}^{16}$  であり、 $\text{R}^a$  が  $\text{C}_{1-6}$  アルキル基である 1. に記載の光学活性 1, 4-ジヒドロピリジン化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物である T 型カルシウムチャネル阻害剤、

5.  $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  が、それぞれ独立に、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル基 {該  $\text{C}_{1-6}$  アルキル基は、フェニル基 (該フェニル基は、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニル基又は  $\text{C}_{2-6}$  アルキニル基 (該  $\text{C}_{2-6}$  アルケニル基及び  $\text{C}_{2-6}$  アルキニル基は、フェニル基 (該フェニル基は、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)で置換されていてもよい。)で置換されていてもよい。} であるか又は  $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  が一緒になって  $-\text{CR}^5\text{R}^6-\text{CR}^7\text{R}^8-$ 、 $-\text{CR}^5\text{R}^6-\text{CR}^7\text{R}^8-\text{CR}^9\text{R}^{10}-$  又は  $-\text{CR}^5\text{R}^6-\text{CR}^7\text{R}^8-\text{CR}^9\text{R}^{10}-\text{CR}^{11}\text{R}^{12}-$  ( $\text{R}^5$  ないし  $\text{R}^{12}$  は、それぞれ独立して、水素原子若しくは  $\text{C}_{1-6}$  アルキル基を意味するか又は何れか 2 つが一緒になって置換している炭素原子と共に 5、6 又は 7 員環を形成してもよい。) であり、 $\text{X}^1$  及び  $\text{X}^2$  が、共に O である 2.、3. 又は 4. に記載の光学活性 1, 4-ジヒドロピリジン化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物である T 型カルシウムチャネル阻害剤、

6.  $\text{Ar}$  が、フェニル、3-ニトロフェニル、2-ニトロフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、2-メトキシフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル又は 2, 3-ジクロロフェニルである 5. に記載の光学活性 1, 4-ジヒドロピリジン化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物である T 型カルシウムチャネル阻害剤、

7.  $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  が一緒になって  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$  であり、 $\text{X}^1$  及び  $\text{X}^2$  が共に O であり、 $\text{Ar}$  が 3-ニトロフェニルであり、 $\text{R}^a$  及び  $\text{R}^b$  が共にメチルであり、 $\text{Y}$  が 2-[ベンジル (フェニル) アミノ] エチルである 6. に記載の光学活性 1, 4-ジヒドロピリジン化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物である T 型カルシウムチャネル阻害剤、

8. 1. ないし 7. の何れかに記載の T 型カルシウムチャネル阻害剤を含有する医薬、

9. 1. ないし7. の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、T型カルシウムチャネル阻害作用が有効な疾患の治療薬又は予防薬、
10. 1. ないし7. の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、心肥大治療薬又は予防薬、
11. 1. ないし7. の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、心不全治療薬又は予防薬、
12. 1. ないし7. の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、心筋症治療薬又は予防薬、
13. 1. ないし7. の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、心房細動治療薬又は予防薬、
14. 1. ないし7. の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、頻脈性不整脈治療薬又は予防薬、
15. 1. ないし7. の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、動脈硬化治療薬又は予防薬、
16. 1. ないし7. の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、腎炎治療薬又は予防薬、
17. 1. ないし7. の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、腎症治療薬又は予防薬、
18. 1. ないし7. の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、腎障害治療薬又は予防薬、
19. 1. ないし7. の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、腎不全治療薬又は予防薬、
20. 1. ないし7. の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、浮腫治療薬又は予防薬、
21. 1. ないし7. の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、炎症治療薬又は予防薬、
22. 1. ないし7. の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、高アルドステロン血症治療薬又は予防薬。
23. 1. ないし7. の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、

有する、神経因性疼痛治療薬又は予防薬、

24. 1. ないし7. の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含む有する、てんかん治療薬又は予防薬、  
を提供する。

発明を実施するための最良の形態

以下、更に詳細に本発明を説明する。

尚、本明細書中、「n」はノルマルを、「i」はイソを、「s」はセカンダリーを、「t」はターシャリーを、「c」はシクロを意味する。

本明細書中に記載する各置換基を説明する。

ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。

C<sub>1-8</sub>アルキル基としては、直鎖、分岐もしくはC<sub>8</sub>シクロアルキル基であつてよく、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基及びc-プロピル基等が挙げられる。

C<sub>1-6</sub>アルキル基としては、直鎖、分岐もしくはC<sub>8-6</sub>シクロアルキル基であつてよく、例えば、上記C<sub>1-8</sub>アルキル基に挙げた置換基に加えて、n-ブチル基、i-ブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、c-ブチル基、n-ペンチル基、1-メチル-n-ブチル基、2-メチル-n-ブチル基、3-メチル-n-ブチル基、1, 1-ジメチル-n-プロピル基、c-ペンチル基、2-メチル-c-ブチル基、n-ヘキシル基、1-メチル-n-ペンチル基、2-メチル-n-ペンチル基、1, 1-ジメチル-n-ブチル基、1-エチル-n-ブチル基、1, 1, 2-トリメチル-n-プロピル基、c-ヘキシル基、1-メチル-c-ペンチル基、1-エチル-c-ブチル基及び1, 2-ジメチル-c-ブチル基等が挙げられる。

C<sub>1-20</sub>アルキル基としては、直鎖、分岐もしくはC<sub>8-20</sub>シクロアルキル基であつてよく、例えば、上記C<sub>1-6</sub>アルキル基に挙げた置換基に加えて、n-ヘプチル基、2-c-ペンチルエチル基、n-オクチル基、2-c-ヘキシルエチル基、3-c-ペンチル-n-プロピル基、n-ノニル基、3-c-ヘキシル-n-プロピ

ル基、4-c-ペンチル-n-ブチル、n-デシル基、4-c-ヘキシル-n-ブチル基、5-c-ペンチル-n-ペンチル基、n-ウンデシル基、5-c-ヘキシル-n-ペンチル基、6-c-ペンチル-n-ヘキシル基、n-ドデシル基、n-トリデシル基、n-テトラデシル基、n-ペンタデシル基、n-ヘキサデシル基、n-ヘプタデシル基、n-オクタデシル基、n-ノナデシル基及びn-エイコシル基等が挙げられる。

C<sub>2-6</sub>アルケニル基としては直鎖又は分岐のものが含まれ、エテニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-メチル-1-エテニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、1-エチルエテニル基、1-メチル-1-プロペニル基、1-メチル-2-プロペニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、1-n-プロピルエテニル基、1-メチル-1-ブテニル基、1-メチル-2-ブテニル基、1-メチル-3-ブテニル基、2-エチル-2-プロペニル基、2-メチル-1-ブテニル基、2-メチル-2-ブテニル基、2-メチル-3-ブテニル基、3-メチル-1-ブテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、3-メチル-3-ブテニル基、1,1-ジメチル-2-プロペニル基、1-i-プロピルエテニル基、1,2-ジメチル-1-プロペニル基、1,2-ジメチル-2-プロペニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基、1-メチル-1-ペンテニル基、1-メチル-2-ペンテニル基、1-メチル-3-ペンテニル基、1-メチル-4-ペンテニル基、1-n-ブチルエテニル基、2-メチル-1-ペンテニル基、2-メチル-2-ペンテニル基、2-メチル-3-ペンテニル基、2-メチル-4-ペンテニル基、2-n-プロピル-2-プロペニル基、3-メチル-1-ペンテニル基、3-メチル-2-ペンテニル基、3-メチル-3-ペンテニル基、3-メチル-4-ペンテニル基、3-エチル-3-ブテニル基、4-メチル-1-ペンテニル基、4-メチル-2-ペンテニル基、4-メチル-3-ペンテニル基、4-メチル-4-ペンテニル基、1,1-ジメチル-2-ブテニル基、1,1-ジメチル-3-ブテニル基、1,2-ジメチル-1-ブテニル基、1,2-ジメチル-2-ブテニル基、1,2-ジメチル-3-ブテニル基、

1-メチル-2-エチル-2-プロペニル基、1-s-ブチルエテニル基、1,3-ジメチル-1-ブテニル基、1,3-ジメチル-2-ブテニル基、1,3-ジメチル-3-ブテニル基、1-i-ブチルエテニル基、2,2-ジメチル-3-ブテニル基、2,3-ジメチル-1-ブテニル基、2,3-ジメチル-2-ブテニル基、2,3-ジメチル-3-ブテニル基、2-i-プロピル-2-プロペニル基、3,3-ジメチル-1-ブテニル基、1-エチル-1-ブテニル基、1-エチル-2-ブテニル基、1-エチル-3-ブテニル基、1-n-プロピル-1-プロペニル基、1-n-プロピル-2-プロペニル基、2-エチル-1-ブテニル基、2-エチル-2-ブテニル基、2-エチル-3-ブテニル基、1,1,2-トリメチル-2-プロペニル基、1-t-ブチルエテニル基、1-メチル-1-エチル-2-プロペニル基、1-エチル-2-メチル-1-プロペニル基、1-エチル-2-メチル-2-プロペニル基、1-i-プロピル-1-プロペニル基及び1-i-プロピル-2-プロペニル基等が挙げられる。

C<sub>2-6</sub>アルキニル基としては直鎖又は分岐のものが含まれ、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、1-メチル-2-プロピニル基、1-ペンチニル基、2-ペンチニル基、3-ペンチニル基、4-ペンチニル基、1-メチル-2-ブチニル基、1-メチル-3-ブチニル基、2-メチル-3-ブチニル基、3-メチル-1-ブチニル基、1,1-ジメチル-2-プロピニル基、2-エチル-2-プロピニル基、1-ヘキシニル基、2-ヘキシニル基、3-ヘキシニル基、4-ヘキシニル基、5-ヘキシニル基、1-メチル-2-ペンチニル基、1-メチル-3-ペンチニル基、1-メチル-4-ペンチニル基、2-メチル-3-ペンチニル基、2-メチル-4-ペンチニル基、3-メチル-1-ペンチニル基、3-メチル-4-ペンチニル基、4-メチル-1-ペンチニル基、4-メチル-2-ペンチニル基、1,1-ジメチル-2-ブチニル基、1,1-ジメチル-3-ブチニル基、1,2-ジメチル-3-ブチニル基、2,2-ジメチル-3-ブチニル基、3,3-ジメチル-1-ブチニル基、1-エチル-2-ブチニル基、1-エチル-3-ブチニル基、1-n-プロピル-2-プロピニル基、2-エチル-3-ブチニル基、1-メチル-1-エチル-2-プロピニル基及び1-i-プロピル-2-プロピニル基等が

挙げられる。

$C_{1-3}$ アルコキシ基としては、直鎖、分岐もしくは $C_3$ シクロアルコキシ基であつてよく、例えば、メトキシ基、エトキシ基、 $n$ -プロポキシ基、 $i$ -プロポキシ基及び $c$ -プロポキシ基等が挙げられる。

$C_{1-6}$ アルコキシ基としては、直鎖、分岐もしくは $C_{3-6}$ シクロアルコキシ基であつてよく、例えば、上記 $C_{1-3}$ アルコキシ基に挙げた置換基に加えて、 $n$ -ブトキシ基、 $i$ -ブトキシ基、 $s$ -ブトキシ基、 $t$ -ブトキシ基、 $c$ -ブトキシ基、 $n$ -ペンチルオキシ基、1-メチル- $n$ -ブトキシ基、2-メチル- $n$ -ブトキシ基、3-メチル- $n$ -ブトキシ基、1, 1-ジメチル- $n$ -プロポキシ、 $c$ -ペンチルオキシ基、2-メチル- $c$ -ブトキシ基、 $n$ -ヘキシルオキシ基、1-メチル- $n$ -ペンチルオキシ基、2-メチル- $n$ -ペンチルオキシ基、1, 1-ジメチル- $n$ -ブトキシ基、1-エチル- $n$ -ブトキシ基、1, 1, 2-トリメチル- $n$ -プロポキシ基、 $c$ -ヘキシルオキシ基、1-メチル- $c$ -ペンチルオキシ基、1-エチル- $c$ -ブトキシ基及び1, 2-ジメチル- $c$ -ブトキシ基等が挙げられる。

$C_{2-6}$ アルキレン基としては、エチレン基、プロピレン基、ブチレン基、ペンチレン基及びヘキシレン基等が挙げられる。

5、6又は7員環としては、 $c$ -ペンチル、 $c$ -ヘキシル及び $c$ -ヘプチルが挙げられる。

好ましい $R^1$ 及び $R^2$ としては、後述に向つて好ましくなる順に記載すると以下のものが挙げられる。

1.  $R^1$ 及び $R^2$ が一緒になって $-CR^5R^6-CR^7R^8-$ 、 $-CR^5R^6-CR^7R^8-CR^9R^{10}-$ 又は $-CR^5R^6-CR^7R^8-CR^9R^{10}-CR^{11}R^{12}-$  ( $R^5$ ないし $R^{12}$ は、それぞれ独立して、水素原子若しくは $C_{1-6}$ アルキル基を意味するか又は何れか2つが一緒になって置換している炭素原子と共に5、6又は7員環を形成してもよい。)を表す。

2.  $R^1$ 及び $R^2$ が一緒になって $-CR^5R^6-CR^7R^8-CR^9R^{10}-$  ( $R^5$ ないし $R^{10}$ が、それぞれ独立して、水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基である。)を表す。

3.  $R^1$ 及び $R^2$ が一緒になって $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$ 又は $-CHCH$

$_3-\text{CH}_2-\text{CHCH}_3-$ を表す。

4.  $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ がそれぞれ独立して、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基 {該 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基は、フェニル基 (該フェニル基は、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基又は $\text{C}_{2-6}$ アルキニル基 (該 $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基及び $\text{C}_{2-6}$ アルキニル基は、フェニル基 (該フェニル基は、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。))で置換されていてもよい。)で置換されていてもよい。}を表す。

5.  $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ がそれぞれ独立して、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を表す。

6.  $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ が共にメチル基又はエチル基を表す。

好ましい $\text{X}^1$ 及び $\text{X}^2$ としては、後述に向って好ましくなる順に記載すると以下のものが挙げられる。

1.  $\text{X}^1$ 及び $\text{X}^2$ が共にOを表す。

好ましいArとしては、以下のものが挙げられる。

1. フェニル基、4-ニトロフェニル基、3-ニトロフェニル基、2-ニトロフェニル基、4-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、2-クロロフェニル基、4-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、2-メトキシフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基及び2, 3-ジクロロフェニル基。

2. フェニル基、3-ニトロフェニル基、2-ニトロフェニル基、3-クロロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-メトキシフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基及び2, 3-ジクロロフェニル基。

3. フェニル基、3-ニトロフェニル基、2-ニトロフェニル基、3-クロロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-メトキシフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基及び2-トリフルオロメチルフェニル基。

4. フェニル基、3-ニトロフェニル基、2-ニトロフェニル基、3-メトキシフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基及び2-トリフルオロメチルフェニル基。

好ましい $R^a$ としては以下のものが挙げられる。

1.  $C_{1-6}$ アルキル基。

より好ましくは、

2. メチル基。

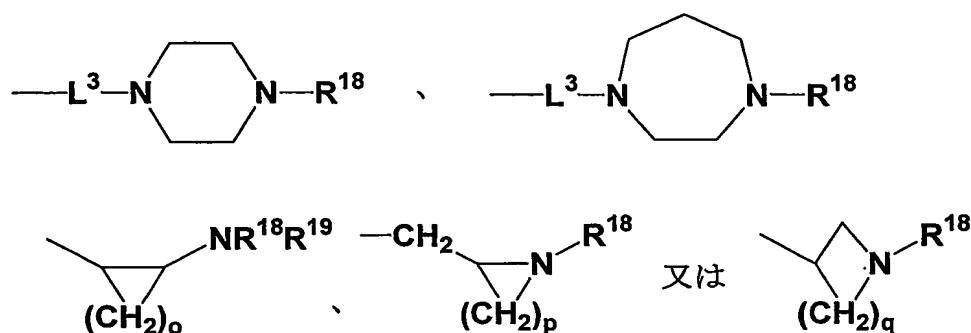
好ましい $R^b$ としては、後述に向って好ましくなる順に記載すると以下のものが挙げられる。

1.  $C_{1-6}$ アルキル基、CN及び $NH_2$ 。
2. メチル基、CN及び $NH_2$ 。
3.  $-L^2-NR^{16}R^{17}$  { $R^{16}$ 及び $R^{17}$ は、それぞれ独立して、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基 (該 $C_{1-6}$ アルキル基は、フェニル基 (該フェニル基は、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。) で置換されていてもよい。) 又はフェニル基 (該フェニル基は、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。) を意味し、 $L^2$ は、 $C_{2-6}$ アルキレン基 (該 $C_{2-6}$ アルキレン基は、 $C_{1-3}$ アルキル基又はフェニル基 (該フェニル基は、ハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキル基又は $C_{1-3}$ アルコキシ基によって任意に置換されてもよい。) によって任意に置換されていてもよい。) を意味する。}、 $-CH_2O-L^2-NR^{16}R^{17}$  及び $-L^2-N(CH_2CH_2)_2NR^{16}$ 。
4.  $-CH_2O-L^2-NR^{16}R^{17}$ 。
5.  $-CH_2OCH_2CH_2NH_2$ 。

好ましい $Y$ としては、後述に向って好ましくなる順に記載すると以下のものが挙げられる。

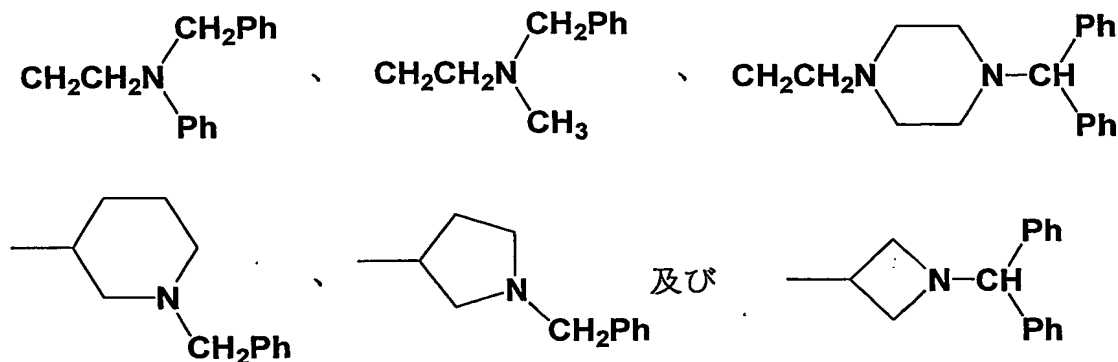
1.  $C_{1-20}$ アルキル基 {該 $C_{1-20}$ アルキル基は、フェニル基 (該フェニル基は、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)、 $C_{2-6}$ アルケニル基又は $C_{2-6}$ アルキニル基 (該 $C_{2-6}$ アルケニル基及び $C_{2-6}$ アルキニル基は、フェニル基 (該フェニル基は、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。) で置換されていてもよい。) で置換されていてもよい。}。
2. メチル基、エチル基、 $i$ -プロピル基、 $i$ -ブチル基及びメトキシエチル基。
3.  $-L^3-NR^{18}R^{19}$  { $R^{18}$ 及び $R^{19}$ は、それぞれ独立して、 $C_{1-6}$ アルキル基

(該 $C_{1-6}$ アルキル基は、フェニル基(該フェニル基は、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)で置換されていてもよい。)又はフェニル基(該フェニル基は、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)を意味し、 $L^3$ は、 $C_{2-6}$ アルキレン基(該 $C_{2-6}$ アルキレン基は、 $C_{1-3}$ アルキル基又はフェニル基(該フェニル基は、ハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキル基又は $C_{1-3}$ アルコキシ基によって任意に置換されてもよい。)によって任意に置換されていてもよい。)を意味する。)、



(式中、 $o$ 及び $p$ は、それぞれ独立して3又は4を意味し、 $q$ は、1、2又は3を意味する。)

4.



本発明に使用される光学活性1, 4-ジヒドロピリジン化合物は、塩の形成可能な化合物であるときはその医薬的に許容し得る塩も有効成分として用いることができる。

医薬的に許容し得る塩としては塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、メタンスルホ

ン酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、酒石酸塩、リン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、グルコン酸塩及びサリチル酸塩等が挙げられる。

好ましくは、塩酸塩及びメタンスルホン酸塩が挙げられる。

溶媒和物としては、医薬的に許容し得るものであれば、特に限定されるものではなく、具体的には、水和物及びエタノール和物等を挙げることができる。

本発明に使用される光学活性 1, 4-ジヒドロピリジン化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物である T 型カルシウムチャネル阻害剤、該 T 型カルシウムチャネル阻害剤を含有する医薬又は該 T 型カルシウムチャネル阻害剤を含有する T 型カルシウムチャネル阻害作用が有効な疾患の治療薬は、通常錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、丸剤、シロップ剤などの経口投与剤、直腸投与剤、経鼻吸収剤、経膈吸収剤等の経粘膜吸収剤、経肺吸収剤、吸入剤、点眼剤、経皮吸収剤あるいは注射剤として投与できる。本剤は 1 個の治療剤として、あるいはほかの治療剤との混合物として投与できる。それらは単体で投与してもよいが、一般的には医薬組成物の形態で投与する。それらの製剤は、薬理的、製剤学的に許容しうる添加物を加え、常法により製造することができる。すなわち、経口剤には通常の賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、湿潤剤、可塑剤、コーティング剤などの添加物を使用することができる。経口用液剤は、水性または油性懸濁液、溶液、乳濁液、シロップ、エリキシルなどの形態であってもよく、あるいは使用前に水またはほかの適当な溶媒で調製するドライシロップとして供されてもよい。前記の液剤は、懸濁化剤、香料、希釈剤あるいは乳化剤のような通常の添加剤を含むことができる。直腸内投与する場合は座剤として投与することができる。座剤はカカオ脂、ラウリン脂、マクロゴール、グリセロゼラチン、ウィテップゾール、ステアリン酸ナトリウムまたはそれらの混合物など、適当な物質を基剤として、必要に応じて乳化剤、懸濁化剤、保存剤などを加えることができる。注射剤は、水性あるいは用時溶解型剤形を構成しうる注射用蒸留水、生理食塩水、5%ブドウ糖溶液、プロピレングリコールなどの溶解剤ないし溶解補助剤、pH 調節剤、等張化剤、安定化剤などの製剤成分が使用される。

本発明の薬剤をヒトに投与する場合は、その投与量を患者の年齢、状態により決定するが通常成人の場合、経口剤あるいは直腸内投与では 0.1 ~ 1000 mg

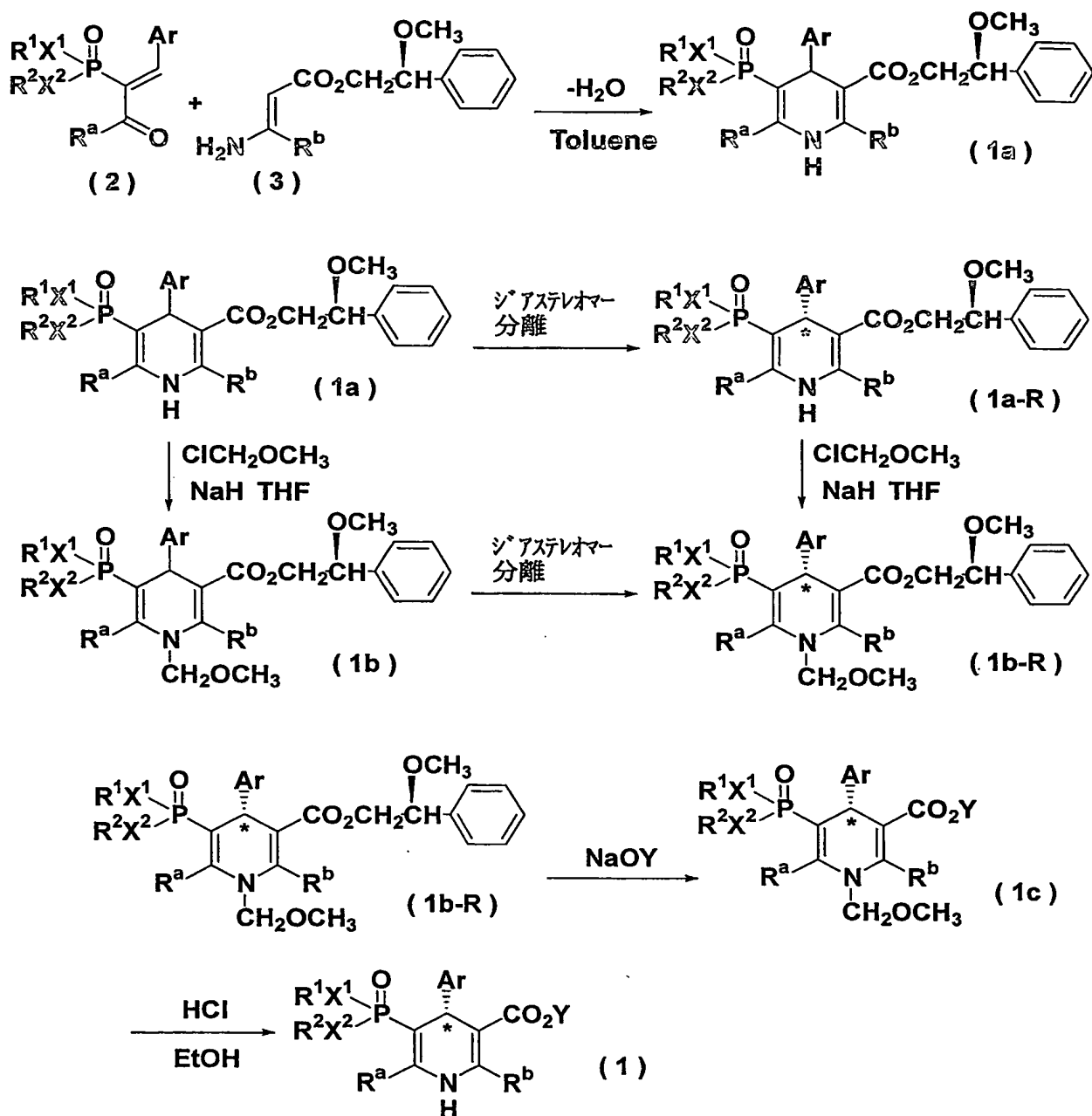
g/ヒト/日程度、注射剤で0.05mg～500mg/ヒト/日程度である。これらの数値はあくまでも例示であり、投与量は患者の症状にあわせて決定されるものである。

本発明を使用する場面としては、T型カルシウムチャネル阻害活性を有する化合物を使用することにより病態の改善が期待できる場面が挙げられる。具体的には、心肥大、心不全、心筋症、心房細動をはじめとする頻脈性不整脈、動脈硬化、腎炎・腎症をはじめとする腎障害、腎不全、炎症および浮腫、高アルドステロン血症、神経因性疼痛、てんかん等の治療や予防に有用である。

式(1)で表される光学活性1,4-ジヒドロピリジン化合物は、特開平01-113398号公報、特開平02-011592号公報、Chem. Pharm. Bull.,40(9), 2377-2381 (1992) 及び Chem. Pharm. Bull.,40(9), 2370-2376 (1992) に記載の方法を参考に製造することができる。

製造方法をスキーム1に示した。

スキーム1



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、Ar、Y及び\*は、前記と同様に定義される。)

はじめに、スチリルホスホネート (2) 及び光学活性アミノクロトン酸誘導体 (3) を共沸脱水条件下トルエン中で加熱し、1, 4-ジヒドロピリジン誘導体 (1a) とする。

次に、1, 4-ジヒドロピリジン誘導体(1a)を結晶化又はクロマトグラフィー等でジアステレオマー分離を行い、(1a-R)とし、メトキシメチル化を行うか、又は、メトキシメチル化を行い、(1b)とした後に結晶化又はクロマトグラフィー等でジアステレオマー分離を行い、(1b-R)とする。

続いて、エステル交換を行い、塩化水素でメトキシメチル基を脱離することにより、式(1)の光学活性1, 4-ジヒドロピリジン化合物を製造することができる。

又、特開昭59-161392号公報、特開昭60-69089号公報、特開昭60-248693号公報、特開昭60-258194号公報、特開昭61-30591号公報、特開昭61-37793号公報、特開昭61-63688号公報、特開昭61-210092号公報、特開昭61-254596号公報、特開昭62-169795号公報、特開昭62-169796号公報、特開昭62-195392号公報、特開昭63-68591号公報、特開昭63-233992号公報、特開平01-113398号公報、特開平01-275591号公報、Chem. Pharm. Bull.,40(9), p.2362-2369, (1992)及び Chem. Pharm. Bull.,40(9), p.2370-2376, (1992)に記載の製造法に従って、ラセミの1, 4-ジヒドロピリジン化合物を製造した後、光学活性カラムを用いてHPLCで分離することによっても光学活性1, 4-ジヒドロピリジン化合物を製造することができる。

以下、本発明を実施例にて詳述するが、本発明は、これらの実施例に何ら限定されるものではない。

実施例としてのエホニジピン(1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-5-(5, 5-ジメチル-2-オキソ-1, 3, 2-ジオキサホスホリナン-2-イル)-4-(3-ニトロフェニル)-3-ピリジンカルボン酸 2-[ベンジル(フェニル)アミノ]エチルエステル)のR体及びS体は、特開昭63-233992号公報の実施例25に記載の方法に従ってラセミのエホニジピンを合成した後、光学異性体分離カラムでHPLC分取したものをを用いた。

## HPLC分取条件

カラム：CHIRALCEL OC（ダイセル化学工業（株）社製）

カラムサイズ：20 cm  $\phi$  × 50 cm

溶離液：メタノール

カラム温度：室温

流速：760 mL/分

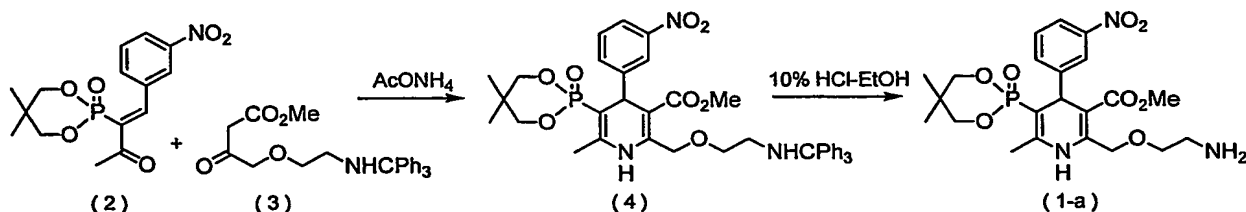
尚、上記エホニジピン化合物以外の実施例としての化合物は、以下のようにして合成した。

ジヒドロピリジン環の5位がジェチルホスホニル（Z2）である化合物については、特開昭60-69089号公報及び特開昭60-248693号公報に記載の製造法を参考にして製造した。

ジヒドロピリジン環の5位が5, 5-ジメチルー2-オキソ-1, 3, 2-ジオキサホスホリナン-2-イル（Z1）である化合物については、特開昭62-169795号公報及びChem. Pharm. Bull.,40(9), p.2362-2369, (1992)に記載の製造法を参考にして製造した。

ジヒドロピリジン環の5位が4, 6-ジメチルー2-オキソ-1, 3, 2-ジオキサホスホリナン-2-イル（Z3, Z4）である化合物については、特開昭63-68591号公報及びChem. Pharm. Bull.,40(9), p.2370-2376, (1992)に記載の製造法を参考にして製造した。

又、以下に示す化合物（1-a）は、以下に示す方法にて製造した。



化合物（3）8.05 g (19.3 mmol), 酢酸アンモニウム 1.64 g (21.3 mmol), エタノール 80 ml を混合し、45 分間加熱還流した。得られた反応液に化合物（2）7.23 g (21.3 mmol)を加え、更に 3 時間加熱還流した。冷却後、減圧下にて溶媒

を留去し、トルエン 100 ml、10% 炭酸ナトリウム水溶液 50 ml を加え、振とう後、静置、分液した。有機層を 20% 食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム（無水）で乾燥後に減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル 4:1, V/V～酢酸エチル）で精製したところ、6.04 g（収率 42%）の化合物（4）を黄色アモルファスとして得た。

（化合物（3）は、E P O 5 9 9 2 2 0 A 1 に記載の方法に従って製造した。）  
MS *m/z*: 738 ( $M^+ + 1$ ),  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.87 (3H, s), 1.08 (3H, s), 2.39 (3H, d), 2.42 (2H, t), 3.51-3.73 (4H, m), 3.69 (3H, s), 4.21-4.31 (2H, m), 4.56 (1H, d), 4.70 (1H, d), 4.93 (1H, d), 7.17-7.49 (16H, m), 7.62 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.11 (1H, m).

化合物（4） 500 mg (0.678 mmol) をメタノール 5 ml に溶解し、10% HCl-MeOH 500 mg (1.37 mmol) を加えて 2.5 時間加熱還流した。放冷後、減圧下で溶媒を留去し、クロロホルム 20 ml、10% 炭酸ナトリウム水溶液 10 ml を加えて振とう後、静置、分液した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウム（無水）で乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル 20:1～酢酸エチル、その後クロロホルムーメタノール 5:1, V/V）で精製したところ、216 mg（収率 64%）の化合物（1-a）を黄色油状物として得た。

MS *m/z*: 495 ( $M^+$ ),  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.89 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.46 (3H, d), 3.00-3.03 (2H, m), 3.54-3.74 (4H, m), 3.68 (3H, s), 4.09-4.27 (2H, m), 4.61 (1H, d), 4.66 (1H, d), 4.89 (1H, d), 7.40 (1H, dd), 7.65 (1H, d), 8.01 (1H, d), 8.10 (1H, m), 8.47 (1H, brm).

薬理試験例 1（哺乳動物細胞（BHK cells）に発現させた L 型および T 型 Ca（カルシウム）チャンネルに及ぼす影響）

#### 試験方法

試験は、Wakamori M et al.の方法（Wakamori M et al.: J Biol Chem 273, 34857-34867, 1998）に準じて、L 型 Ca チャンネルあるいは T 型 Ca チャンネル（ $\alpha_{1G}$ ）（Perez-Reyes E.: J Bioenerg Biomembr 30, 313-318, 1998）を発現させた

BHK(baby hamster kidney)細胞を用いて whole cell patch clamp 法による電気生理学的評価を行った。各 Ca イオン電流は、膜電位-80mV に保持した細胞に脱分極パルス（L型 Ca チャネルは 10mV、T型 Ca チャネルは-20mV）を与えた時の内向き電流としてパッチクランプアンプを介して測定した。エホニジピンの光学活性体R体、S体は、細胞外測定溶液中に溶解して灌流して適用し、適用 5 分後の Ca イオン電流の変化を測定した。結果は、溶媒対照の Ca 電流量（100%）に対する本発明化合物の Ca 電流量抑制率（%）で表した。

Ca チャネルタイプ	濃度 ( $\mu$ M)	阻害率 (%)	例数
T型	0.1	19.4 $\pm$ 4.88	4
	1	41.7 $\pm$ 5.3	6
	10	72.7 $\pm$ 5.6	8
L型	10	2.2 $\pm$ 3.4	4

Ca チャネルタイプ	濃度 ( $\mu$ M)	阻害率 (%)	例数
T型	0.1	7.7	1
	1	42.9 $\pm$ 8.4	6
	10	75.6 $\pm$ 7.1	3
L型	1	55.6 $\pm$ 7.1	2

## 結果

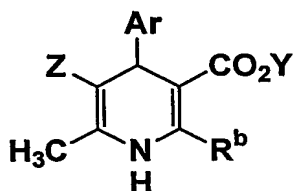
エホニジピン光学活性体R体はT型 Ca チャネルに対して 0.1  $\mu$  M以上の濃度で濃度依存的な阻害作用を示しL型 Ca チャネルに対しては 10  $\mu$  Mでも阻害作用

を示さなかった。一方、S体はL型Caチャネルに対して $1\mu\text{M}$ で $55.6\pm 7.1\%$ と強力な阻害作用を示した。これらの結果から、エホニジピンR体はT型Caチャネルに選択性が高いことが判った。

又、L型Caチャネル阻害作用は、一方の光学活性体（S体）のみに発現しているのに対して、T型Caチャネル阻害作用は、両方の光学活性体に同等に発現していた。このことより、もしラセミ体でT型Caチャネル阻害作用を示す1,4-ジヒドロピリジン化合物が見出されれば、その光学活性体の一方（R体）は、T型Caチャネルに選択的が高い化合物になるであろうことが示唆された。

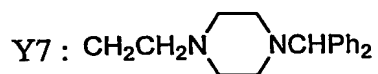
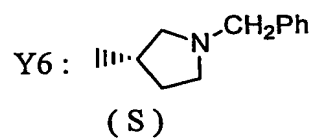
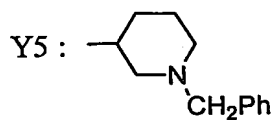
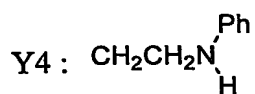
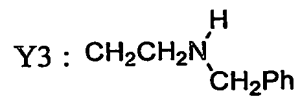
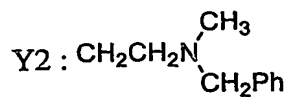
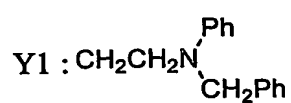
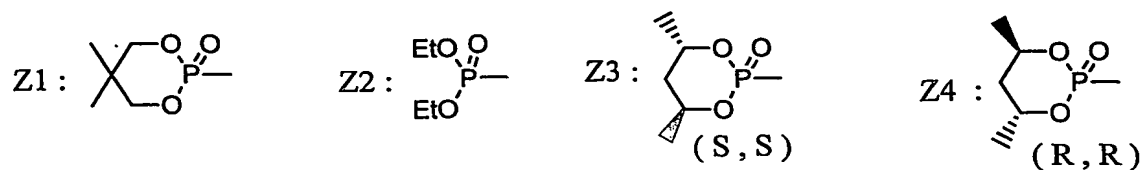
薬理試験例2（哺乳動物細胞（BHK cells）に発現させたT型Caチャネルに及ぼす影響）

薬理試験例1と同様の方法により、次式



で表される化合物につき、各薬物濃度 $10\mu\text{M}$ におけるT型Caチャネルの阻害率を測定し、下記の表に示した。

尚、表中に使用したZ1~Z4、Y1~Y7、B1及びA1~A7は、前記化合物の置換基の種類を表し、それを以下に示す。



$A1:$  3-ニトロフェニル、 $A2:$  3-クロロフェニル、 $A3:$  2-ニトロフェニル、  
 $A4:$  2-メトキシフェニル、 $A5:$  3-メトキシフェニル、 $A6:$  フェニル、 $A7:$   
 3-トリフルオロメチルフェニル

Z	Ar	Y	R <sup>b</sup>	4位立体	備考	阻害率 (%)	例数
Z1	A2	Y1	メチル	ラセミ		17.8	1
Z1	A3	Y1	メチル	ラセミ		29.9	2
Z1	A4	Y1	メチル	ラセミ		51.0	1
Z1	A5	Y1	メチル	ラセミ		38.4	3
Z1	A6	Y1	メチル	ラセミ		38.0	2
Z2	A1	Y1	メチル	ラセミ		38.8	1
Z2	A7	Y2	メチル	ラセミ	HCl 塩	49.9	3
Z1	A1	Y3	メチル	ラセミ		39.2	2
Z1	A1	Y4	メチル	ラセミ		55.3	2
Z1	A1	Y2	メチル	ラセミ		77.0	2
Z1	A1	Y5	メチル	ラセミ		39.0	3
Z1	A1	Y6	メチル	ラセミ		41.8	2
Z3	A1	Y7	メチル	ラセミ	2HCl 塩	81.0	4
Z4	A1	Y7	メチル	(-)体		65.2	2
Z1	A1	Y7	メチル	ラセミ		47.3	2
Z1	A1	メチル	B1	ラセミ		29.9	1

上記の化合物は、ラセミ体でT型カルシウムチャネル阻害作用を示したため、その光学活性体的一方（R体：L型カルシウムチャネル阻害作用を示さない）は、選択的なT型カルシウムチャネル阻害作用を示す化合物になると考えられる。

#### 製剤例 1

以下の成分を含有する顆粒剤を製造する

成分 式 (1) で表される化合物

10mg

乳糖	7 0 0 m g
コーンスターチ	2 7 4 m g
H P C - L	1 6 m g
	<hr/>
	1 0 0 0 m g

式（１）で表される化合物と乳糖を６０メッシュのふるいに通す。コーンスターチを１２０メッシュのふるいに通す。これらをＶ型混合機にて混合する。混合末に低粘度ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-L）水溶液を添加し、練合、造粒（押し出し造粒 孔径 0.5～1mm）した後、乾燥する。得られた乾燥顆粒を振動ふるい（12/60 メッシュ）で篩過し顆粒剤を得る。

#### 製剤例 2

以下の成分を含有するカプセル充填用散剤を製造する。

成分	式（１）で表される化合物	1 0 m g
	乳糖	7 9 m g
	コーンスターチ	1 0 m g
	ステアリン酸マグネシウム	1 m g
		<hr/>
		1 0 0 m g

式（１）で表される化合物と乳糖を６０メッシュのふるいに通す。コーンスターチを１２０メッシュのふるいに通す。これらとステアリン酸マグネシウムをＶ型混合機にて混合する。１０倍散 １００ｍｇを５号硬ゼラチンカプセルに充填する

#### 製剤例 3

以下の成分を含有するカプセル充填用顆粒剤を製造する。

成分	式（１）で表される化合物	1 5 m g
	乳糖	9 0 m g
	コーンスターチ	4 2 m g
	H P C - L	3 m g
		<hr/>
		1 5 0 m g

式（１）で表される化合物と乳糖を６０メッシュのふるいに通す。コーンスターチを１２０メッシュのふるいに通す。これらをＶ型混合機にて混合する。混合末に低粘度ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-L）水溶液を添加し、練合、造粒

した後、乾燥する。得られた乾燥顆粒を振動ふるい（12/60 メッシュ）で篩過し整粒し、その150mgを4号硬ゼラチンカプセルに充填する。

#### 製剤例 4

以下の成分を含有する錠剤を製造する。

成分	式（1）で表される化合物	10mg
	乳糖	90mg
	微結晶セルロース	30mg
	ステアリン酸マグネシウム	5mg
	CMC-Na	15mg
		<hr/>
		150mg

式（1）で表される化合物と乳糖と微結晶セルロース、CMC-Na(カルボキシメチルセルロース ナトリウム塩)を60メッシュのふるいに通し、混合する。混合末にステアリン酸マグネシウムを添加し、製剤用混合末を得る。本混合末を直打し150mgの錠剤を得る。

#### 製剤例 5

静脈用製剤は次のように製造する。

式（1）で表される化合物	100mg
飽和脂肪酸グリセリド	1000ml

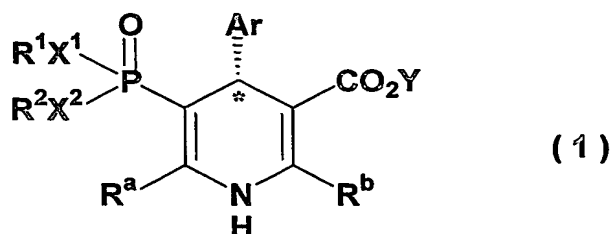
上記成分の溶液は通常、1分間に1mlの速度で患者に静脈内投与される。

#### 産業上の利用可能性

本発明化合物は、選択的なT型カルシウムチャネル阻害作用を有することから、血圧、心機能および生活の質（Quality of Life）に悪影響を与えることなく心肥大、心不全、心筋症、心房細動をはじめとする頻脈性不整脈、動脈硬化、腎炎・腎症をはじめとする腎障害、腎不全、浮腫、炎症、高アルドステロン血症、神経因性疼痛、てんかんの治療に使用できると考えられる。従って、本発明は、有効、安全かつ生活の質（Quality of Life）を考慮した上記疾患に対する治療薬を提供することができる為に、例えば、医療、医薬分野において非常に有益である。

## 請 求 の 範 囲

1. T型カルシウムチャネル阻害剤であって、式(1)



[式中、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ は、それぞれ独立して、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基{該 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基は、フェニル基(該フェニル基は、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基又は $\text{C}_{2-6}$ アルキニル基(該 $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基及び $\text{C}_{2-6}$ アルキニル基は、フェニル基(該フェニル基は、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)で置換されていてもよい。)で置換されていてもよい。}若しくは $-\text{L}^1-\text{NR}^3\text{R}^4$ { $\text{R}^3$ 及び $\text{R}^4$ は、それぞれ独立して、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基(該 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基は、フェニル基(該フェニル基は、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)で置換されていてもよい。)又はフェニル基(該フェニル基は、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)を意味し、 $\text{L}^1$ は、 $\text{C}_{2-6}$ アルキレン基(該 $\text{C}_{2-6}$ アルキレン基は、 $\text{C}_{1-3}$ アルキル基又はフェニル基(該フェニル基は、ハロゲン原子、 $\text{C}_{1-3}$ アルキル基又は $\text{C}_{1-3}$ アルコキシ基によって任意に置換されてもよい。)によって任意に置換されていてもよい。)を意味する。}を意味するか又は、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ が一緒になって $-\text{CR}^5\text{R}^6-\text{CR}^7\text{R}^8-$ 、 $-\text{CR}^5\text{R}^6-\text{CR}^7\text{R}^8-\text{CR}^9\text{R}^{10}-$ 若しくは $-\text{CR}^5\text{R}^6-\text{CR}^7\text{R}^8-\text{CR}^9\text{R}^{10}-\text{CR}^{11}\text{R}^{12}-$ ( $\text{R}^5$ ないし $\text{R}^{12}$ は、それぞれ独立して、水素原子若しくは $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を意味するか又は何れか2つが一緒になって置換している炭素原子と共に5、6又は7員環を形成してもよい。)を意味し、

$\text{X}^1$ 及び $\text{X}^2$ は、それぞれ独立して、O又は $\text{NR}^{13}$ ( $\text{R}^{13}$ は、水素原子又は $\text{C}_{1-6}$

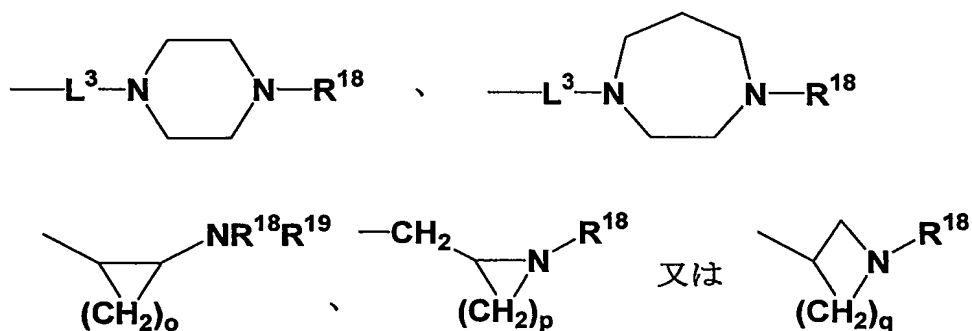
アルキル基を意味する。)を意味し、

Ar は、フェニル基、ピリジル基、フリル基又は 2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル基 {該フェニル基、ピリジル基、フリル基及び 2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル基は、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、Br、Cl、F、R (R は、C<sub>1-20</sub>アルキル基を意味する。)、OH、OR<sup>14</sup> (R<sup>14</sup> は、C<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。)、OCHF<sub>2</sub>、COOR<sup>14</sup>、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>14</sup>、NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> (R<sup>15</sup> は、C<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。)、CONH<sub>2</sub>、CONHR<sup>14</sup>、CONR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>、COSR<sup>14</sup>、SR<sup>14</sup>、S(O)R<sup>14</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、SO<sub>3</sub>H、SO<sub>3</sub>R<sup>14</sup>、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NHR<sup>14</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>、CN 及びフェニルオキシ基の中から選択された 1 個又は 2 個の置換基によって任意に置換されてもよい。} を意味し、

R<sup>a</sup> 及び R<sup>b</sup> は、それぞれ独立して、C<sub>1-6</sub>アルキル基、-L<sup>2</sup>-NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> {R<sup>16</sup> 及び R<sup>17</sup> は、それぞれ独立して、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基 (該 C<sub>1-6</sub>アルキル基は、フェニル基 (該フェニル基は、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。) で置換されていてもよい。) 又はフェニル基 (該フェニル基は、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。) を意味し、L<sup>2</sup> は、C<sub>2-6</sub>アルキレン基 (該 C<sub>2-6</sub>アルキレン基は、C<sub>1-3</sub>アルキル基又はフェニル基 (該フェニル基は、ハロゲン原子、C<sub>1-3</sub>アルキル基又は C<sub>1-3</sub>アルコキシ基によって任意に置換されてもよい。) によって任意に置換されていてもよい。) を意味する。)、CH<sub>2</sub>O-L<sup>2</sup>-NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>、Ar<sup>1</sup> (Ar<sup>1</sup> は、フェニル基 (該フェニル基は、ハロゲン原子、C<sub>1-3</sub>アルキル基又は C<sub>1-3</sub>アルコキシ基によって任意に置換されてもよい。) を意味する。)、CH=CHAr<sup>1</sup>、CH<sub>2</sub>CH(OH)Ar<sup>1</sup>、CHO、CN、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>16</sup>、-L<sup>2</sup>-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NR<sup>16</sup> 又は NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> を意味し、

Y は、C<sub>1-20</sub>アルキル基 {該 C<sub>1-20</sub>アルキル基は、フェニル基 (該フェニル基は、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)、C<sub>2-6</sub>アルケニル基又は C<sub>2-6</sub>アルキニル基 (該 C<sub>2-6</sub>アルケニル基及び C<sub>2-6</sub>アルキニル基は、フェニル基 (該フェニル基は、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。) で置換されていてもよい。) で置換されていてもよい。)、-L<sup>3</sup>-NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> {R<sup>18</sup> 及び R<sup>19</sup> は、それぞれ独立して、C<sub>1-6</sub>アルキル基 (該 C

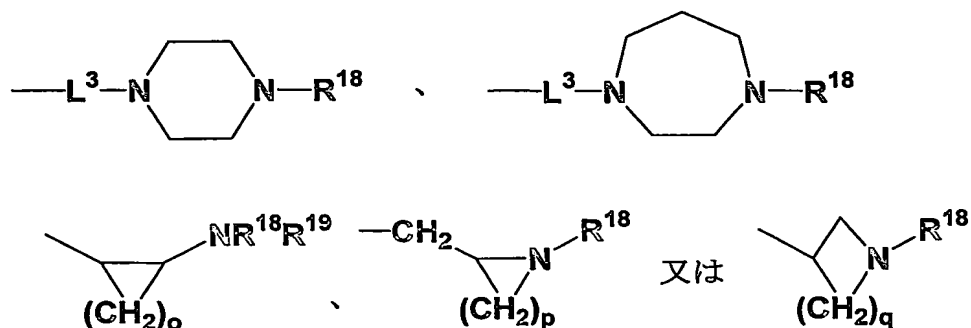
$_{1-6}$ アルキル基は、フェニル基（該フェニル基は、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）又はフェニル基（該フェニル基は、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。）を意味し、 $L^3$ は、 $C_{2-6}$ アルキレン基（該 $C_{2-6}$ アルキレン基は、 $C_{1-3}$ アルキル基又はフェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキル基又は $C_{1-3}$ アルコキシ基によって任意に置換されてもよい。）によって任意に置換されていてもよい。）を意味する。）、



（式中、 $o$ 及び $p$ は、それぞれ独立して3又は4を意味し、 $q$ は、1、2又は3を意味する。）を意味し、\*は、 $R$ の絶対配置を意味する。]

で表される光学活性1, 4-ジヒドロピリジン化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤。

2.  $Y$ が $\text{---}L^3\text{---}NR^{18}R^{19}$  { $R^{18}$ 及び $R^{19}$ は、それぞれ独立して、 $C_{1-6}$ アルキル基（該 $C_{1-6}$ アルキル基は、フェニル基（該フェニル基は、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）又はフェニル基（該フェニル基は、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。）を意味し、 $L^3$ は、 $C_{2-6}$ アルキレン基（該 $C_{2-6}$ アルキレン基は、 $C_{1-3}$ アルキル基又はフェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキル基又は $C_{1-3}$ アルコキシ基によって任意に置換されてもよい。）によって任意に置換されていてもよい。）を意味する。}、



(式中、 $o$  及び  $p$  は、それぞれ独立して 3 又は 4 を意味し、 $q$  は、1、2 又は 3 を意味する。) であり、 $R^a$  が  $C_{1-6}$  アルキル基である請求項 1 に記載の光学活性 1, 4-ジヒドロピリジン化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物である T 型カルシウムチャネル阻害剤。

3.  $R^b$  が  $C_{1-6}$  アルキル基、 $CN$  又は  $NH_2$  である請求項 2 に記載の光学活性 1, 4-ジヒドロピリジン化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物である T 型カルシウムチャネル阻害剤。

4.  $Y$  が、 $C_{1-20}$  アルキル基 {該  $C_{1-20}$  アルキル基は、フェニル基 (該フェニル基は、 $C_{1-6}$  アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)、 $C_{2-6}$  アルケニル基又は  $C_{2-6}$  アルキニル基 (該  $C_{2-6}$  アルケニル基及び  $C_{2-6}$  アルキニル基は、フェニル基 (該フェニル基は、 $C_{1-6}$  アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)) で置換されていてもよい。} であり、 $R^b$  が、 $-L^2-NR^{16}R^{17}$  { $R^{16}$  及び  $R^{17}$  は、それぞれ独立して、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基 (該  $C_{1-6}$  アルキル基は、フェニル基 (該フェニル基は、 $C_{1-6}$  アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)) で置換されていてもよい。)} 又はフェニル基 (該フェニル基は、 $C_{1-6}$  アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)} を意味し、 $L^2$  は、 $C_{2-6}$  アルキレン基 (該  $C_{2-6}$  アルキレン基は、 $C_{1-3}$  アルキル基又はフェニル基 (該フェニル基は、ハロゲン原子、 $C_{1-3}$  アルキル基又は  $C_{1-3}$  アルコキシ基によって任意に置換されてもよい。)) によって任意に置換されていてもよい。} を意味する。)、 $CH_2O-L^2-NR^{16}R^{17}$  又は  $-L^2-N(CH_2CH_2)_2NR^{16}$  であり、 $R^a$  が  $C_{1-6}$  アルキル基である請求項 1 に記載の光学活性 1, 4-ジヒドロピリジン化合物、その医薬的に許容さ

れる塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤。

5.  $R^1$  及び  $R^2$  が、それぞれ独立に、 $C_{1-6}$  アルキル基 {該  $C_{1-6}$  アルキル基は、フェニル基 (該フェニル基は、 $C_{1-6}$  アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)、 $C_{2-6}$  アルケニル基又は  $C_{2-6}$  アルキニル基 (該  $C_{2-6}$  アルケニル基及び  $C_{2-6}$  アルキニル基は、フェニル基 (該フェニル基は、 $C_{1-6}$  アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。) で置換されていてもよい。) で置換されていてもよい。} であるか又は  $R^1$  及び  $R^2$  が一緒になって  $-CR^5R^6-CR^7R^8-$ 、 $-CR^5R^6-CR^7R^8-CR^9R^{10}-$  又は  $-CR^5R^6-CR^7R^8-CR^9R^{10}-CR^{11}R^{12}-$  ( $R^5$  ないし  $R^{12}$  は、それぞれ独立して、水素原子若しくは  $C_{1-6}$  アルキル基を意味するか又は何れか2つが一緒になって置換している炭素原子と共に5、6又は7員環を形成してもよい。) であり、 $X^1$  及び  $X^2$  が、共にOである請求項2、3又は4に記載の光学活性1, 4-ジヒドロピリジン化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤。

6.  $A_r$  が、フェニル、3-ニトロフェニル、2-ニトロフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、2-メトキシフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル又は2, 3-ジクロロフェニルである請求項5に記載の光学活性1, 4-ジヒドロピリジン化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤。

7.  $R^1$  及び  $R^2$  が一緒になって  $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$  であり、 $X^1$  及び  $X^2$  が共にOであり、 $A_r$  が3-ニトロフェニルであり、 $R^a$  及び  $R^b$  が共にメチルであり、Yが2-[ベンジル (フェニル) アミノ] エチルである請求項6に記載の光学活性1, 4-ジヒドロピリジン化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤。

8. 請求項1ないし7のうち、いずれか1項記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する医薬。

9. 請求項1ないし7のうち、いずれか1項記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、T型カルシウムチャネル阻害作用が有効な疾患の治療薬又は予防薬。

10. 請求項1ないし7のうち、いずれか1項記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、心肥大治療薬又は予防薬。

11. 請求項1ないし7のうち、いずれか1項記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、心不全治療薬又は予防薬。

12. 請求項1ないし7のうち、いずれか1項記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、心筋症治療薬又は予防薬。

13. 請求項1ないし7のうち、いずれか1項記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、心房細動治療薬又は予防薬。

14. 請求項1ないし7のうち、いずれか1項記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、頻脈性不整脈治療薬又は予防薬。

15. 請求項1ないし7のうち、いずれか1項記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、動脈硬化治療薬又は予防薬。

16. 請求項1ないし7のうち、いずれか1項記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、腎炎治療薬又は予防薬。

17. 請求項1ないし7のうち、いずれか1項記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、腎症治療薬又は予防薬。

18. 請求項1ないし7のうち、いずれか1項記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、腎障害治療薬又は予防薬。

19. 請求項1ないし7のうち、いずれか1項記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、腎不全治療薬又は予防薬。

20. 請求項1ないし7のうち、いずれか1項記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、浮腫治療薬又は予防薬。

21. 請求項1ないし7のうち、いずれか1項記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、炎症治療薬又は予防薬。

22. 請求項1ないし7のうち、いずれか1項記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、高アルドステロン血症治療薬又は予防薬。

23. 請求項1ないし7のうち、いずれか1項記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、神経因性疼痛治療薬又は予防薬。

24. 請求項1ないし7のうち、いずれか1項記載のT型カルシウムチャネル阻

害剤を含有する、てんかん治療薬又は予防薬。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004432

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/68, A61P9/04, A61P9/06, A61P9/10, A61P13/12,  
A61P7/10, A61P25/103

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/683, A61P9/04, A61P9/06, A61P9/10, A61P13/12,  
A61P7/10, A61P25/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI (DIALOG), BIOSIS (DIALOG), CAS (STN), MEDLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	H, MASUMIYA et al., "Effects of Ca <sup>2+</sup> channel antagonists on sinus node: Prolongation of late phase 4 depolarization by efonidipine", Eur.J.Pharmacology, Vol.335, (1997), pages 15 to 21	1-24
A	WO 01/004142 A1 (ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.), 18 January, 2001 (18.01.01), & EP 1200446 A & US 6476022 A & JP 2003-504373 A	1-24
A	JP 5-194393 A (Instituto de Investigacion Y Desarrollo Quimico-Biologico S.A.), 03 August, 1993 (03.08.93), & EP 500426 A	1-24

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
03 June, 2004 (03.06.04)

Date of mailing of the international search report  
22 June, 2004 (22.06.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/68、A61P9/04、A61P9/06、A61P9/10、A61P13/12、A61P7/10、A61P25/103

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/683、A61P9/04、A61P9/06、A61P9/10、A61P13/12、A61P7/10、A61P25/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

WPI (DIALOG)、BIOSIS (DIALOG)、CAS (STN)、MEDLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	H, Masumiya et al., "Effects of Ca <sup>2+</sup> channel antagonists on sinus node: Prolongation of late phase 4 depolarization by efonidipine" Eur. J. Pharmacology, 第335巻 (1997)p. 15-21	1-24
A	WO 01/004142 A1 (ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.) 2001. 01. 18 & EP 1200446 A、US 6476022 A、 JP 2003-504373 A	1-24
A	JP 5-194393 A (インスティテュート デ インベス	1-24

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03. 06. 2004

国際調査報告の発送日

22. 6. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

加藤 浩

4C

9050

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	ティガスイオン イ デサロリオ キミーコ ビオロヒーコ エー セ アー) 1993. 08. 03 & EP 500426 A	